

documents/pdf/14_th_kijyutu.pdf)に掲載された。PTX 溶液は、各種の輸液ポンプを用いて点滴することがあり、各種輸液ポンプ使用時の PTX 溶液の点滴速度に関する情報は非常に重要である。特に、滴下制御型輸液ポンプ使用時の PTX 溶液の点滴速度の変動に関する要因解析の情報は、PTX 溶液の適正使用を行ううえで必要不可欠であると考えられる。

PTX 注射液は、界面活性剤を含有する非水溶液であり、ブドウ糖液や生理食塩水に溶解した PTX 溶液は粘性が非常に高く、かつ表面張力が低い物理的性質を有している。これらの物理的性質は、滴下制御型輸液ポンプ使用時の点滴速度に影響を及ぼすことが考えられる。表面張力の低下が原因で点滴速度が遅延することは、PTX 注射液の添付文書に記載されているが、その影響の程度や PTX 濃度との関係などの詳細な変動要因の情報は記載されておらず、それに関する検討もされていない。また、5-FU 溶液を充填した携帯型持続注入器からの注入速度は、溶液の高い粘性が原因で遅延することが報告されているが⁹⁾、輸液ポンプ使用時での PTX 溶液の滴下速度に及ぼす粘性の影響に関する研究は検討されていない。

そこで今回、輸液ポンプ使用時における安全な PTX 溶液の点滴方法を解明することを目的として、2種類の輸液ポンプ(流量制御型および滴下制御型)を使用して PTX 溶液の点滴速度に及ぼす影響を比較検討した。さらに、滴下制御型輸液ポンプ使用時での PTX 溶液の点滴速度に及ぼす粘性、表面張力および PTX 濃度の影響も検討した。

方 法

1. 試料

試料としては、タキソール®注射液(100 mg/16.7 mL/V, ブリストル・マイヤーズ(株), Lot No.: 6J14766, 6K19091), および大塚糖液 5%(250 mL ソフトバッグ, (株)大塚製薬工場, Lot No.: M6K92)を用いた。

2. PTX 溶液の滴下速度および滴数の測定

5%ブドウ糖液 250 mL に PTX 注射液 10 mL (PTX 60 mg)を加えた溶液(以下、試料 A と略す)、および PTX 注射液 20 mL (PTX 120 mg)を加えた溶液(以下、試料 B と略す)を試料とする。落差 1 m に固定した点滴用輸液スタンドに試料 A あるいは試料 B を吊るし、Polyvinyl chloride (PVC) フリーの 15 滴/mL の輸液セット(テルモシユアプラグ用輸液セット, 品番: SP-PKWOL 12 Y, テルモ(株))を接続した。輸液セットの先端に留置針をつけた後、点滴筒に液を溜めてプライミングを行い、流量制御型輸液ポンプ(テルフェュジョン®輸液ポンプ TE-

261, テルモ(株)), あるいは滴下制御型輸液ポンプ(テルフェュジョン®輸液ポンプ TE-131, テルモ(株))にセットした。その後、点滴速度を 250 mL/h に設定して滴下を開始した。PTX 溶液は、上皿電子天秤の上に置いた三角フラスコに滴下させ、滴下開始から終了時まで、5 分間ごとの滴数および重量を測定した。この測定を 3 回ずつ行い、その平均値を求めた。ただし、PTX 溶液の重量を測定したところ、1 mL が 1.002 g であったことから、今回は 1 g = 1 mL として滴数を算出した。なお、室温は 26 ± 1°C に維持した。

3. PTX 溶液の粘度測定

5%ブドウ糖液に希釈した濃度の異なる 4 種類の PTX 溶液、すなわち 1.96%, 3.85%, 5.66%, 7.41% の PTX 溶液(それぞれ PTX 30 mg/250 mL, 60 mg/250 mL, 90 mg/250 mL, 120 mg/250 mL に相当)を試料とし、JP 15 の粘度測定法に従い、ウペローデ型粘度計を用いて測定した。なお、室温は 26 ± 1°C に維持した。

4. PTX 溶液の表面張力および点滴速度の測定

5%ブドウ糖液に希釈した濃度の異なる 7 種類の PTX 溶液、すなわち 0.04%, 0.08%, 0.2%, 0.4%, 1.96%, 3.85%, 7.41% (それぞれ PTX 0.6 mg/250 mL, 1.2 mg/250 mL, 3 mg/250 mL, 6 mg/250 mL, 30 mg/250 mL, 60 mg/250 mL, 120 mg/250 mL に相当)の PTX 溶液を試料とする。各試料を同一の細いガラス管から滴下させたときの 1 滴重量を測定し、対照である 5%ブドウ糖液の 1 滴重量に対する比から、5%ブドウ糖液の表面張力を 100% とした場合の相対的な表面張力を液滴法により算出した。また、これら 7 種の試料について、滴下制御型輸液ポンプを用いて、上述の 2 と同様の方法で滴下速度を測定し、対照に用いた 5%ブドウ糖液の点滴速度を 100% とした場合の相対的な点滴速度を算出した。これらの測定を各試料につき 3 回ずつ行い、平均値を求めた。なお、室温は 26 ± 1°C に維持した。

5. 各種濃度のブドウ糖液の粘度測定および点滴速度の測定

点滴速度の低下に対する溶液の粘度の影響を明らかにするため、界面活性剤が添加されていない溶液、すなわち蒸留水(0%ブドウ糖液に相当)、5%ブドウ糖液、10%ブドウ糖液、20%ブドウ糖液を試料とし、各試料の粘度を JP 15 の粘度測定法に従い、ウペローデ型粘度計を用いて測定した。また、各試料 250 mL について、滴下制御型輸液ポンプを用いて上述の 2 と同様の方法で滴下速度を測定し、対照である 5%ブドウ糖液の点滴速度を 100% とした場合の相対的な割合を算出した。これらの測定を各試料につき 3 回ずつ行い、平均値を求めた。なお、

室温は $26 \pm 1^\circ\text{C}$ に維持した。

6. 各種濃度の界面活性剤を添加した5%ブドウ糖液の点滴速度の測定

点滴速度の低下に対する界面活性剤の影響を明らかにするため、汎用されている界面活性剤である Tween 80 を5%ブドウ糖液 250 mL に添加した各種濃度(0.02%~3.85%)の溶液(以下、Tween 80 添加溶液と略す)について、滴下制御型輸液ポンプを用いて、上述の2と同様の方法で滴下速度を測定し、対照である5%ブドウ糖液の点滴速度を100%とした場合の相対的な割合を算出した。これらの測定を各試料につき3回ずつ行い、平均値を求めた。なお、室温は $26 \pm 1^\circ\text{C}$ に維持した。

結 果

1. PTX 溶液の点滴時間に及ぼす輸液ポンプの機種の影響

流量制御型輸液ポンプあるいは滴下制御型輸液ポンプを用いて、5%ブドウ糖液 250 mL 単独、試料 A あるいは試料 B を滴下したときの滴下量の経時的推移を図 1 に示す。流量制御型輸液ポンプを用いて PTX 溶液を点滴したときの点滴時間は、対照の5%ブドウ糖液の場合と比べて差異は極めて少なく、かつ、点滴所要時間も設

定時間とほぼ同じであった。一方、滴下制御型輸液ポンプにおいては、5%ブドウ糖液の点滴時間は、設定時間通り1時間で点滴を終了したが、PTX 溶液の点滴時間は、試料 A, B ともに1時間の設定時間に対して1時間40~45分を要し、点滴時間の遅延が認められた。また、PTX 溶液の点滴時間は、PTX 濃度の差異による影響をほとんど受けていないことがわかった。

2. 滴下制御型輸液ポンプ使用時の PTX 溶液の滴下滴数と1滴重量

滴下制御型輸液ポンプを用いて、5%ブドウ糖液 250 mL 単独、試料 A あるいは試料 B を滴下した場合の5分間あたりの滴下した滴数(以下、滴下滴数と略す)の経時的推移を図 2 に示す。また、5分間ごとの滴下滴数を滴下液量で除した1 mL あたりの滴数の結果を図 3 に、1滴あたりの重量を算出した結果を表 1 に示す。なお、1滴あたりの重量については、一元配置の分散分析に従って検定を行い、多重比較は Scheffé 法により行った。

図 2 に示す通り、滴下滴数の経時的推移は、点滴速度が安定するまでの点滴開始直後の5分間を除いて、5%ブドウ糖液単独と濃度の異なる PTX 溶液の間で差異は認められず、これら3種類の点滴注射液の平均滴下滴数は 301 滴/5 min であった。一方、1 mL あたりの滴数は5%ブドウ糖液単独と PTX 溶液の間で大きく異なり、5

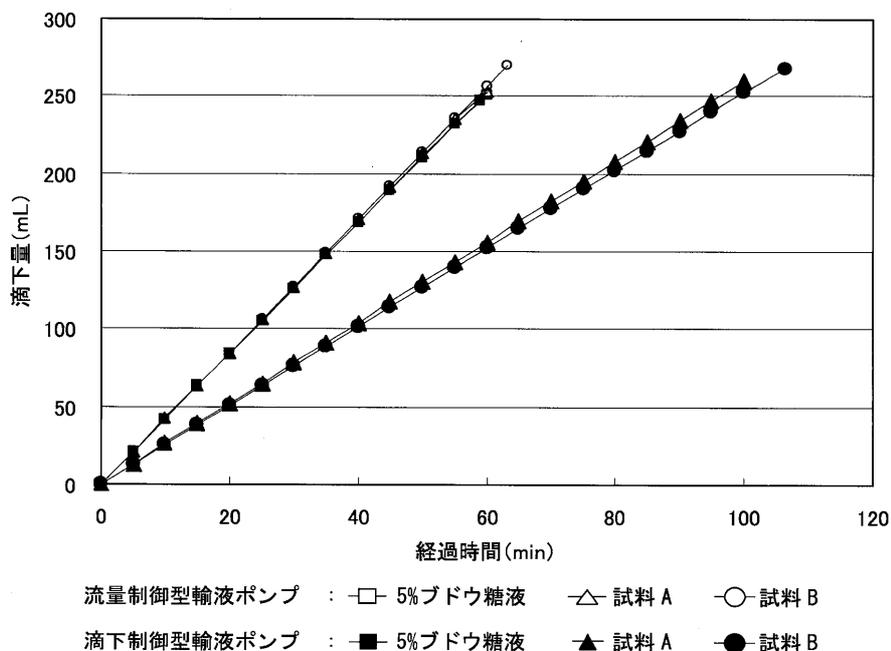


図 1. 輸液ポンプを用いて各種点滴溶液を滴下した場合の5分間ごとの滴下量の経時的推移
 試料 A: PTX 溶液(PTX 注射液 10 mL/5% ブドウ糖液 250 mL).
 試料 B: PTX 溶液(PTX 注射液 20 mL/5% ブドウ糖液 250 mL).
 室温: $26 \pm 1^\circ\text{C}$.
 n=3.

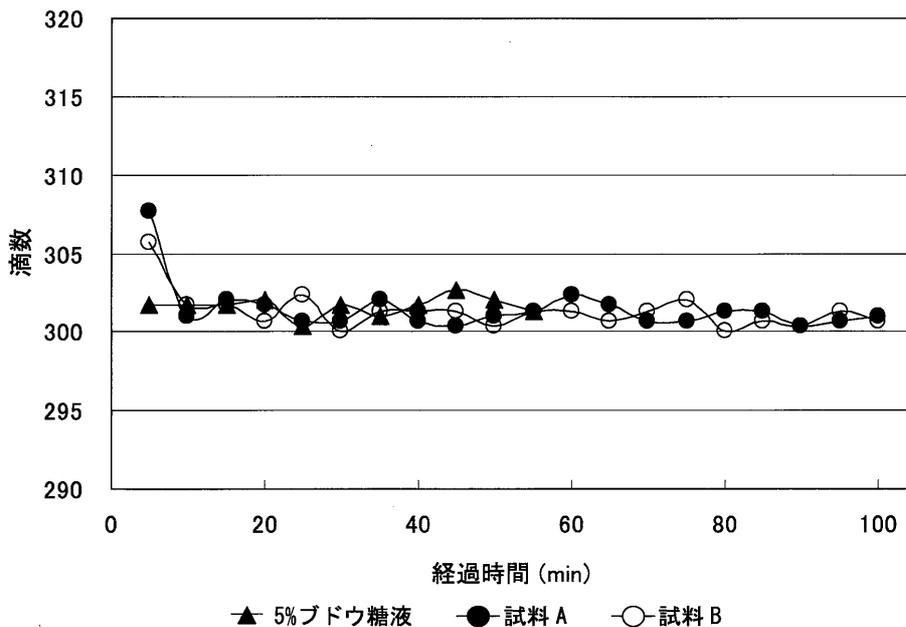


図2. 滴下制御型輸液ポンプを用いて各種点滴溶液を滴下した場合の5分間あたりの滴下滴数の経時的推移
 試料A：PTX 溶液(PTX 注射液 10 mL/5% ブドウ糖液 250 mL).
 試料B：PTX 溶液(PTX 注射液 20 mL/5% ブドウ糖液 250 mL).
 室温：26±1℃.
 n=3.

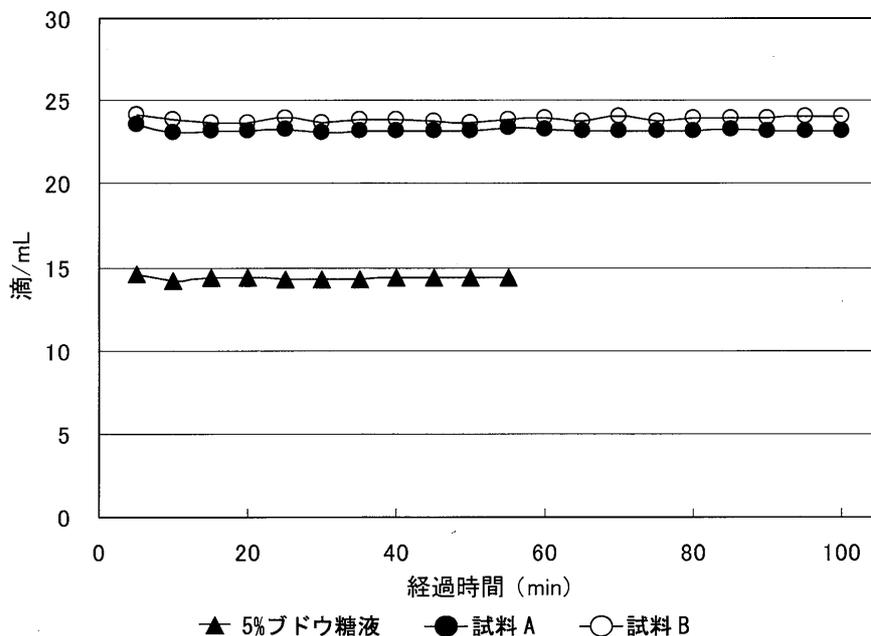


図3. 滴下制御型輸液ポンプを用いて各種点滴溶液を滴下した場合の1 mLあたりの滴数の経時的推移
 試料A：PTX 溶液(PTX 注射液 10 mL/5% ブドウ糖液 250 mL).
 試料B：PTX 溶液(PTX 注射液 20 mL/5% ブドウ糖液 250 mL).
 室温：26±1℃.
 n=3.

%ブドウ糖液単独は 14.3 滴/mL, PTX 溶液は 23~24 滴/mLであった(図3). さらに, 点滴注射液から滴下され

た平均1滴重量は5%ブドウ糖液単独およびPTX溶液間で顕著に異なった. すなわち, 5%ブドウ糖液単独,

表 1. 滴下制御型輸液ポンプを用いた場合の PTX 溶液の 1 滴あたりの重量

1 滴重量 (mg)			ANOVA 結果 ^{e)}
5%ブドウ糖液 ^{a)}	試料 A ^{b)}	試料 B ^{c)}	
69.8 ± 1.0 ^{d)}	43.1 ± 0.3	41.9 ± 0.4	p < 0.01

試料 A : PTX 溶液 (PTX 注射液 10 mL / 5% ブドウ糖液 250 mL).

試料 B : PTX 溶液 (PTX 注射液 20 mL / 5% ブドウ糖液 250 mL).

a) n = 33.

b) n = 60.

c) n = 62.

d) Mean ± S.D.

e) 一元配置の分散分析に従って検定を行った.

f) 多重比較は Scheffé 法により行った.

試料 A および試料 B の平均 1 滴重量は、それぞれ 69.8 mg, 43.1 mg および 41.9 mg であり、2 種類の濃度の PTX 溶液の 1 滴重量、および 1 滴の容積は 5% ブドウ糖液に比べて有意に小さくなっていることがわかった。

3. PTX 溶液の物理的性質(粘度・表面張力)と点滴速度

各種濃度の PTX 溶液の動粘度を表 2 に、PTX 溶液の相対的な表面張力および滴下制御型輸液ポンプ使用時の点滴速度を表 3 に示す。なお、相対的な表面張力および点滴速度は、対照である 5% ブドウ糖液の表面張力および点滴速度を 100% とした場合の百分率で表した。PTX 溶液の動粘度は、PTX 溶液の濃度の増加に伴い、ほぼ直線的に増加した。また、PTX 溶液の相対的な点滴速度と表面張力は、PTX 溶液の濃度の増加とともに顕著に低下した。

ここで、滴下制御型輸液ポンプ使用時での PTX 溶液の点滴速度に及ぼす PTX 溶液の物理的性質の影響をより明確にするため、点滴速度に及ぼす粘度と表面張力の影響をブドウ糖液で検討した。表 4 は、滴下制御型輸液ポンプ使用時における各種濃度のブドウ糖液の点滴速度

に及ぼす動粘度の影響の結果を示している。その結果、ブドウ糖液の点滴速度は動粘度の影響を受けないことがわかった。表 5 は滴下制御型輸液ポンプ使用時における各種濃度の Tween 80 添加溶液および各種濃度のポリオキシエチレンヒマシ油を含有した PTX 溶液の点滴速度を示している。なお、点滴速度は対照である 5% ブドウ糖液の点滴速度を 100% とした場合の相対的な百分率で示した。その結果、Tween 80 添加溶液および PTX 溶液の点滴速度は、界面活性剤の濃度の増加に伴ってともに顕著に低下した。

考 察

PTX は *Taxus brevifolia* (イチイ科) 樹皮の抽出液から単離された抗悪性腫瘍剤であり、水にほとんど溶解しない。そのため、注射液には溶解補助剤として界面活性剤が添加されており、粘稠性の高い油液となっていることが添付文書に記載されている。滴下制御型輸液ポンプを使用して PTX 溶液の点滴を行う場合、点滴速度が設定速度に比べて遅くなることは添付文書に記載されているが、具体的な点滴速度の設定目安は示されていない。

そこで、PTX 溶液の点滴速度に及ぼす輸液ポンプの機種の影響を検討したところ、流量制御型輸液ポンプ使用時において、2 種類の濃度の PTX 溶液および対照の 5% ブドウ糖液単独の点滴速度は、これら 3 種の点滴液間で差異はなく、設定速度通りに滴下できることがわかった。一方、滴下制御型輸液ポンプを用いて、上記と同様に 3 種類の点滴溶液の滴下試験を行ったところ、設定速度通りに滴下した対照の 5% ブドウ糖液単独に比べて、2 種類の PTX 溶液の点滴速度はともに約 40% 低下し、点滴時間は予定時間の約 1.7 倍を要した。また、5 分間あたりの滴下滴数については、5% ブドウ糖液単独と PTX 溶液との間に差異は認められなかったが、1 滴の重

表 2. 各種濃度の PTX 溶液の動粘度

PTX 溶液濃度 (v/v%)	動粘度 (mm ² /s) ^{a)}
0	0.99
1.96	1.08
3.85	1.19
5.66	1.30
7.41	1.46

a) 動粘度は JP 15 に従い、ウペローデ型粘度計で測定した。室温：26 ± 1°C。

n = 3.

表 3. 各種濃度の PTX 溶液の相対的な点滴速度と表面張力

PTX溶液濃度 (v/v%)	相対的な 点滴速度 (%) ^{a)}	相対的な 表面張力 (%) ^{b)}
0	100	100
0.04	83.1	81.9
0.08	77.2	75.0
0.2	72.9	70.1
0.4	66.6	65.4
1.96	63.4	65.4
3.85	61.8	64.7
7.41	60.1	63.2

a) 各種 PTX 溶液の点滴速度は、5% ブドウ糖液の点滴速度を 100% とした場合の相対的な百分率で表した。

b) 各種 PTX 溶液の表面張力は、液滴法を用い、5% ブドウ糖液の表面張力を 100% とした場合の相対的な百分率で表した。

輸液ポンプ：滴下制御型輸液ポンプを使用した。

室温：26±1℃。

n=3.

表 4. 各種濃度のブドウ糖液の点滴速度と動粘度

ブドウ糖液濃度 (%)	相対的な点滴速度 (%) ^{a)}	動粘度 (mm ² /s) ^{b)}
0	102.9	0.87
5	100.0	0.99
10	99.8	1.13
20	101.9	1.49

a) 各種のブドウ糖液の点滴速度は、5% ブドウ糖液の点滴速度を 100% とした場合の相対的な百分率で表した。

b) 動粘度は JP 15 に従い、ウベローデ型粘度計で測定した。

輸液ポンプ：滴下制御型輸液ポンプを使用した。

室温：26±1℃。

n=3.

量については、両者間で顕著な差異が認められ、PTX 溶液の 1 滴重量は 5% ブドウ糖液単独のものに比べて約 60% であった。PTX 溶液の 1 mL の重量は 1.002 g であり、PTX 溶液の重量と容積はほぼ等しいと考えられる。よって、PTX 溶液の 1 滴重量が約 60% 低下していることから、PTX 溶液の容積も約 60% 小さくなっていることがわかった。滴下制御型輸液ポンプは滴数で制御を行うため、1 滴の容積が変わると送液量に誤差を生じる。よって、PTX 溶液の点滴速度の低下は、液滴の容積の低下に起因していると考えられる。

次に、滴下制御型輸液ポンプ使用時での PTX 溶液の点滴速度に及ぼす PTX 溶液の物理的性質の影響を検討した。PTX 溶液の粘度は PTX の濃度に比例し、ほぼ直線的に増加するが、滴下制御型輸液ポンプ使用時の PTX 溶液の点滴速度は反対に低下した。そこで PTX 溶液の点滴速度に対する粘度の影響を明確にするため、各種濃度のブドウ糖液を用いて、点滴速度と動粘度の関係

を検討した。その結果、ブドウ糖液の点滴速度は動粘度によって影響を受けないことがわかった。よって、weekly 投与の PTX 溶液の濃度における動粘度の約 1.19~1.46 mm²/s の範囲では、滴下制御型輸液ポンプ使用時での PTX 溶液の点滴速度は、粘度による影響をほとんど受けないことが明確になった。

また、PTX 溶液の相対的な表面張力は PTX 濃度の増加に伴って低下することがわかった。くわえて、われわれは添付文書に記載されているように、滴下制御型輸液ポンプ使用時での PTX 溶液の点滴速度は、相対的な表面張力の低下に伴って遅延することを確認した。PTX 溶液の表面張力の低下は、PTX 注射液に添加されている界面活性剤のポリオキシエチレンヒマシ油が原因であると考えられる。そこで、点滴速度の低下と表面張力との関係をより一層明確にするために、5% ブドウ糖液にポリオキシエチレンヒマシ油と同様の非界面活性剤である Tween 80 を添加した各種濃度の溶液を用いて、一般的

表 5. PTX 溶液と Tween 80 添加 5% ブドウ糖液の点滴速度低下の割合

PTX 溶液		Tween 80 添加 5% ブドウ糖液	
PTX 溶液濃度 (v/v%)	相対的な 点滴速度 (%) ^{a)}	Tween 80 濃度 (v/v%)	相対的な 点滴速度 (%) ^{a)}
0.00	100	0.00	100
0.04	83.1	0.02	85.8
0.08	77.2	0.04	83.2
0.20	72.9	0.10	77.9
0.40	66.6	0.20	72.4
1.96	63.4	1.00	65.2
3.85	61.8	1.96	65.1
7.41	60.1	3.85	62.2

a) 各種の PTX 溶液および Tween 80 添加 5% ブドウ糖液の点滴速度は、5% ブドウ糖液の点滴速度を 100% とした場合の相対的な百分率で表した。

輸液ポンプ：滴下制御型輸液ポンプを使用した。

室温：26±1℃。

n=3。

な界面活性剤の点滴速度への影響について検討を行った。その結果、5%ブドウ糖液に Tween 80 を添加することによって点滴速度は PTX 溶液と同様に顕著に低下した。このことから、滴下制御型輸液ポンプ使用時での PTX 溶液の点滴速度の低下の原因は、PTX 注射液に添加されているポリオキシエチレンヒマシ油の界面活性効果による表面張力の低下であることが裏付けできた。

抗悪性腫瘍剤などのハイリスク医薬品は、特に安全使用が望まれている。今回の結果から、輸液ポンプを使用して PTX 溶液を点滴する場合には、流量制御型輸液ポンプを用いることが望ましいことがわかった。また、滴下制御型輸液ポンプを使用する場合は、weekly 投与で使用される PTX 溶液の濃度の範囲では、PTX 溶液の濃度に関わらず点滴速度が設定速度の約 60% に低下することから、点滴速度を 1.7 倍速く設定すれば予定時間内で投与できることがわかった。

さらに、滴下制御型輸液ポンプ使用時の PTX 溶液の点滴速度の低下の要因は、weekly 投与で用いられる PTX 溶液の臨床使用濃度においては、添付文書記載通り界面活性剤による表面張力の低下であり、PTX 溶液の粘度の増加はほとんど影響していないことが明らかとなった。

引用文献

- 1) 熊谷正俊, 藤井恒夫, 小松正明, 楠田朋代, 竹原和宏, 新甲さなえ, 内藤博之, 卵巣癌に対する TJ 療法, 癌と化学療法, **31**, 555-559 (2004).
- 2) 紀貴之, 滝内比呂也, 後藤昌弘, 川部伸一郎, 太田俊輔, 田中俊充, 桑門心, 西谷仁, 勝健一, 切除不能・再発胃癌に対する Weekly Paclitaxel (PTX) の有効性と副作用の検討, 癌と化学療法, **33**, 621-624 (2006).
- 3) C.P. Belani, J. Barstis, M.C. Perry, R.V. La Rocca, S. R. Nattam, D. Rinaldi, R. Clark G.M. Mills, Multicenter, Randomized Trial for Stage III B or IV Non-Small-Cell Lung Cancer Using Weekly Paclitaxel and Carboplatin Followed by Maintenance Weekly Paclitaxel or Observation, *Journal of Clinical Oncology*, **21**, 2933-2939 (2003).
- 4) タキソール®注射液添付文書, プリストル・マイヤーズ株式会社, 2007年12月改定.
- 5) 幸保文治, タキソール®注の投与に用いられる点滴用器具, 新薬と臨床, **52**, 1000-1008 (2003).
- 6) 千原里美, 徳山絵生, 上田宏, 大沢万智子, 豊原朋子, 内田享弘, 携帯型持続注入ポンプの特性と薬学的安全管理, 医薬ジャーナル, **43**, 919-923 (2007).